



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**FORMULACIONES VAGINALES PARA LA  
PREVENCIÓN DEL SIDA I.**

Autor: Nuria Isabel Escudero Solis

Tutor: Roberto Ruiz Caro

Convocatoria: Junio 2017

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
3. OBJETIVOS.....	6
4. METODOLOGÍA.....	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6. CONCLUSIONES.....	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17

## 1. RESUMEN

Vamos a llevar a cabo un extensa revisión bibliográfica sobre qué es el VIH, porqué se está extendiendo cada año con tanta rapidez, los tratamientos de elección vía oral y en concreto, describiremos, analizando ventajas e inconvenientes de las formulaciones vía vaginal que hasta día de hoy se han desarrollado y/o que están en estudio.

Dentro de las formulaciones vaginales convencionales nos encontramos con diferentes tipos para la prevención del SIDA. Entre ellas destacan los films, los geles, los anillos vaginales y los comprimidos. Además se han desarrollado otras formulaciones o las mismas que antes pero coformuladas con materiales distintos con los que se hacían. Entre estos nuevos avances, podemos destacar los comprimidos de polaxómero, soluciones de liposomas, soluciones de policarbófilo y polaxómero e injertos termoplásticos.

No obstante, muchas de ellas siguen en constante investigación o ensayos clínicos debido a la necesidad de asegurar una total eficacia, seguridad, adherencia y comodidad al paciente.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Actualmente, cada año se llegan a producir hasta dos millones de nuevas infecciones de VIH. Nos encontramos ante un problema de salud pública mundial, el VIH, y su rápida y constante transmisión entre la población. Según datos de la OMS, en 2016 más de 35 millones de personas murieron a causa de la misma. A finales de 2015, había 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo, de las cuales más de 25,6 millones de infectados solo en el África subsahariana, casi dos tercios del total mundial de nuevas infecciones, y 2,1 millones de personas lo contrajeron ese mismo año. Con estos datos podemos decir que el VIH es una pandemia. Uno de los motivos por lo que esto no cesa y cada vez va en aumento, es el descontrol tan importante que se produce en el ámbito sexual. En los países occidentales, principalmente se debe a una escasa concienciación sobre la gravedad de dicha enfermedad, haciendo así poco uso de sistemas de prevención como es el preservativo, llevar a cabo prácticas sexuales con múltiples parejas e incluso falta de abstinencia. En los países subdesarrollados como ocurre en el África subsahariana, este hecho viene a causa de la baja educación sexual y las numerosas agresiones sexuales que se producen cada día a mujeres [19].

Aunque los avances en la farmacología han sido muy extensos y satisfactorios en tan poco tiempo, aún no se ha conseguido encontrar un tratamiento que sea capaz de eliminar por completo el virus del organismo. Por ello, uno de los objetivos fundamentales es prevenir el contagio entre la población.

Una alternativa fue encontrar una vacuna eficaz, pero es un reto que hoy día está por alcanzar. Otra opción, es identificar personas con un alto riesgo de infección y someterlas a un tratamiento para prevenirlo.

Uno de los más usados es tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina (TDF-FTC) vía oral. Tenemos que resaltar que es muy importante, no dar TDF-FTC a pacientes ya infectados, porque existe el riesgo que el virus desarrolle resistencias hacia el mismo, por lo que sería ineficaz en profilaxis.

No obstante, aunque el tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina administrado por vía oral tiene muy buena eficacia, está sujeto a la adherencia de cada paciente al tratamiento, la cual no siempre es correcta, ya que debe ser tomado todos los días, lo que supone olvidos, falta de interés o incluso concienciación por parte del paciente; ésto, junto con las múltiples violaciones producidas en el África subsahariana, ha impulsado las investigaciones para el desarrollo de formulaciones vía vaginal que iremos citando y describiendo a lo largo del trabajo [2].

El virus del SIDA o Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), sin duda, es el más estudiado en un periodo de tiempo tan corto como el transcurrido desde la descripción de la enfermedad en 1981 en varones jóvenes homosexuales, que padecían sarcoma de kaposi y /o neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, hasta nuestros días. [11,12]. La familia de los Retrovirus está constituida por virus ARN, y dentro de la misma se encuentra la subfamilia Lentivirus, a la que pertenece el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 y Tipo 2 (VIH-1 y VIH-2). Existen diferencias entre ambos tipos, como la patogenicidad, siendo mayor en el VIH-1. En el caso de infección por el VIH-2, la concentración del virus en el organismo será menor, por lo que el periodo de incubación se alargará así como la evolución de la enfermedad. No obstante, ambos tipos causaran el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida. La enfermedad comprende 3 etapas desde el punto de vista sintomático:

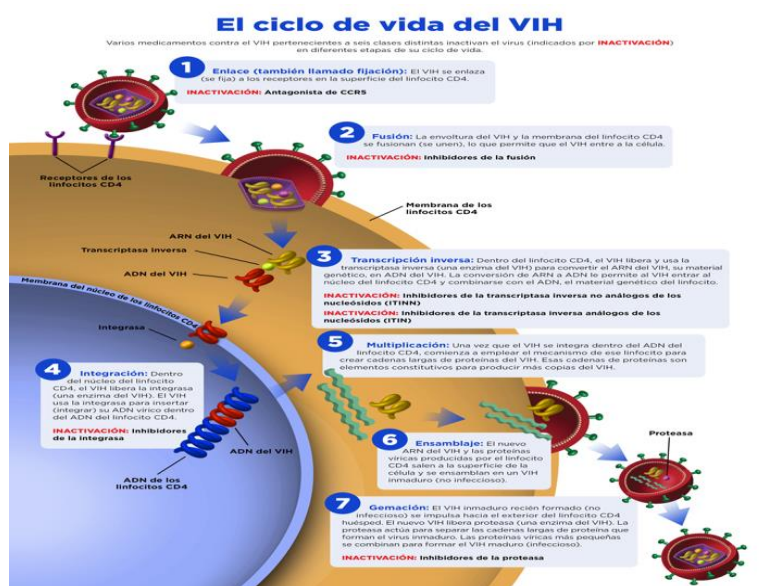
1. Primoinfección. Al principio hay una fase aguda con respecto al nivel de virus en sangre, caracterizándose por una elevada viremia. A continuación, las células

dendríticas foliculares (CDF) de los ganglios linfáticos, atrapan a los viriones, donde tiene lugar la expresión del virus. Esto hace que la viremia sea escasa.

2. Fase asintomática prolongada, de duración variable entre 8 y 12 años y con viremia escasa.
3. Fase de inmunodeficiencia instaurada, en la que aparecen todas las complicaciones debido a la destrucción de la estructura normal del ganglio linfático y del sistema inmune. En ella se detecta un importante aumento de la viremia [11,15].

A pesar de tener claro la diferenciación de estas tres etapas a lo largo del desarrollo de la enfermedad, existe un grupo de personas llamadas, Long TermSurvivors (LTS) o supervivientes a largo plazo que presentan una evolución más lenta de lo normal, con una carga viral plasmática y células mononucleares en sangre periférica muy escasas, cifras normales o estables de linfocitos CD4+ en ausencia de tratamiento antirretroviral y todo ello, tras presentar la infección desde hace 11-14 años, con respecto a otros pacientes. Se ha visto que muchos tienen anticuerpos neutralizantes en suero y una alta respuesta inhibitoria por parte de los linfocitos CD8+ [11,15]

La característica principal del VIH, es su retrotranscriptasa, transcriptasa inversa o ADN-polimerasa, capaz de, una vez en el interior de la célula, transformar el ARN viral en ADN proviral. El ciclo viral, consta de dos etapas: la fase temprana, que culmina con la integración del ADN viral en el genoma de la célula; y la fase tardía, que incluye la transcripción del genoma viral, la síntesis y procesamiento de sus proteínas, su ensamblaje y la generación de una progenie infecciosa [12]. Ambas descritas junto con sus inhibidores desarrollados hasta ahora en el siguiente esquema [22]:



Es importante resaltar que el virus una vez dentro del organismo a través de la glicoproteína (gp) 120 presente en la envoltura externa del mismo, se une al co-receptor CCR5 o al CXCR4, que son proteínas presentes especialmente en linfocitos T, macrófagos y en células dendríticas. La función normal de la proteína CD4 es estabilizar el receptor de la célula T durante el reconocimiento del antígeno presentado por los monocitos. Por ello, es mucho más abundante en células dendríticas foliculares de ganglios linfáticos y en células progenitoras de la médula ósea, con respecto al resto de células del organismo [11,15].

No obstante, no solo se han realizado múltiples avances sobre el conocimiento del mecanismo de acción y del ciclo biológico del virus sino también sobre el ámbito farmacológico. Hasta ahora, los fármacos comercializados están dirigidos a bloquear distintas fases de su ciclo biológico y así inhibir su replicación. Entre ellos podemos encontrar:

TIPOS	FÁRMACOS
Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)	zidovudina (primero en ser aprobado en 1987), didanosina (segundo en aprobarse en 1991), lamivudina, abacavir, emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir
Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos(ITINN)	efavirenz, nevirapina, rilpivirina y etravirina
Inhibidores de proteasa viral	saquinavir,darunavir,atazanavir, fosamprenavir, tipranavir,ritonavir, indinavir y nelfinavir
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida
Inhibidores de la entrada	Maraviroc
Inhibidores de la integrasa	dolutegravir, elvitegravir y raltegravir
Intensificadores farmacocinéticos	cobicistat y ritonavir

Sin embargo, uno de los mejores avances en la quimioterapia del paciente con VIH realizados hasta entonces ha sido la combinación de antivirales, no solo por inhibir al virus de manera más eficaz por su acciones sinérgicas o aditivas, sino que pueden actuar en tejidos distintos, reducir la toxicidad al poder disminuir la dosis de algunos medicamentos y evitar la aparición de cepas resistentes. Dentro de las combinaciones más usadas a día de hoy, tenemos [17,18,20]:

TRATAMIENTO	FÁRMACOS
Kivexa®	abacavir/lamivudina
Triumeq®	abacavir/dolutegravir/lamivudina
Atripla®	efavirenz/emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir
Stribild®	elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir
Genvoya®	elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/fumarato de alafenamida de tenofovir
Truvada®	emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir

El VIH destruye a las células CD4+, linfocitos que ayudan a combatir las infecciones del sistema inmunitario, probablemente, debido a la elevada tasa de replicación viral y por su consiguiente efecto citopático directo. Esta disminución en los niveles linfocitarios supone la aparición de ciertos tipos de neoplasias (Sarcoma de Kaposi, porcesos linfoproliferativos), infecciones por gérmenes oportunistas, enfermedades del sistema nervioso debido al marcado tropismo por las células del sistema nervioso donde se comporta como un virus lento, etc. Gracias a estos fármacos citados anteriormente, se impide la replicación del virus, disminuyendo su concentración y aumentando de forma inversa los niveles de CD4+, reduciendo así el riesgo de transmisión de la enfermedad [11,15].

### 3. OBJETIVOS

El objetivo principal que se va a buscar a lo largo del desarrollo del trabajo, será ir describiendo, analizando y estudiando las diferentes formulaciones vía vaginal que se han desarrollado hasta ahora, sus avances tecnológicos y farmacológicos, y las nuevas estrategias por esta vía de administración, que se están ensayando en la actualidad con el fin de mejorar y solventar las limitaciones que tenían las primeras formulaciones. Además vamos a realizar una comparativas entre las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas, para así poder llegar a una conclusión y presuponer cuál sería la más adecuada, segura y eficaz para la mujer y su protección frente a la adquisición de la enfermedad a día de hoy.

### 4. METODOLOGÍA

Hemos llevado a cabo una investigación exhaustiva de forma bibliográfica para realizar este trabajo, haciendo uso de libros científicos, unos orientados de forma general sobre el significado y epidemiología de la enfermedad; descripción del virus y sus características

biológicas; y farmacología y tratamientos. Y otros, más especializados en los temas. Además, como forma de apoyo hemos usado páginas web institucionales como las pertenecientes a la OMS y otras como “*Infosida*” o “*Aids-SIDA*” entre otras. Por otra parte, debido a que el tema escogido en el trabajo “formulaciones vaginales para la prevención del SIDA”, es muy actual y poco desarrollado, nos hemos encontrado ante la dificultad de disponer de libros que nos informen acerca del mismo, por ello hemos acudido a bases de datos científicas en las que se publican las investigaciones más recientes como es “*PubMed*” y “*UpToDate*”. Todas estas fuentes nos han permitido obtener una información fiable y científicamente demostrada.

El método que hemos llevado a cabo ha sido, primeramente analizar qué es nuestra enfermedad, qué produce en nuestro organismo, las características del virus, los fármacos más usados para combatirlo y su epidemiología. Posteriormente, se han ido desarrollando las diferentes formulaciones vaginales que existen hoy día para prevenir la infección y analizando las ventajas e inconvenientes que tienen unas en comparación con otras. Finalmente se han propuesto posibles alternativas futuras y una conclusión en la que se recoge lo más destacado de nuestro trabajo.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIONES

La vagina es un órgano genital destinado a la concepción. Además, es una vía potencial para la administración de fármacos con acción local en la región cervico-vaginal principalmente o sistémica, en casos más raros, gracias a su posición anatómica, el elevado riego sanguíneo y la gran superficie que presenta [7]. No obstante, las formas de dosificación vaginal disponibles son escasas y con limitaciones como la aparición de fugas, desórdenes y bajo tiempo de residencia [5]. Aún así gracias a los regímenes de terapia antirretroviral (ARV) vía vaginal usados para prevenir y tratar a los individuos con VIH, se ha logrado una disminución de la morbimortalidad de la enfermedad. Desde el punto de vista del paciente las terapias vía tópica vaginal para prevenir la infección por contacto sexual, son muy atractivas debido a su seguridad, a la disminución de efectos secundarios gastrointestinales y a las altas concentraciones de fármaco que se consiguen en la mucosa genital en comparación con formulaciones administradas vía oral. Por otro lado, desde el punto de vista farmacocinético, se evita el efecto de primer paso hepático. [2-4]. Las diferentes formulaciones investigadas hasta ahora son anillos vaginales, que permiten una liberación sostenida en el tiempo hasta 71 días de microbicida, mejorando



así la adherencia al tratamiento, ya que con una sola administración cada cierto tiempo se podría controlar la enfermedad; geles vaginales, entre los que existen una variada gama en cuanto a fármacos y polímeros utilizados; y comprimidos y cápsulas vaginales en los que también se han realizado numerosos avances. Estos tres últimos tipos, tienen una cinética de liberación más rápida en el tiempo, 6 horas en el caso de los geles y 8 horas en los comprimidos, lo que sería necesario una administración más continua, dificultando así la adherencia al tratamiento y el control de la enfermedad. También es muy importante citar la mucoadhesividad de las mismas, es la capacidad para quedarse sujetas al tejido interno mucoso de la zona cervico-vaginal. Cuanto más elevada sea, mayor tiempo de retención, mayor capacidad de liberar el fármaco y por lo tanto aportarán mayor protección y eficacia a la hora de prevenir la enfermedad. Principalmente, para conseguir una acción sistémica, usaremos formulaciones de liberación prolongada como los anillos vaginales o formulaciones mucoadhesivas. En cambio, para una acción local, son más adecuados los de liberación rápida como los comprimidos y cápsulas. Por otra parte, para obtener una alta precisión de dosis y estabilidad a largo plazo usaremos formulaciones sólidas como son los comprimidos y cápsulas [21].

A continuación iremos desarrollando y describiendo las diferentes formulaciones farmacéuticas.

### **Cápsulas y comprimidos vaginales**

Las cápsulas y los comprimidos vaginales principalmente se forman a partir de polímeros mucoadhesivos que permiten una liberación más prolongada y mayor adhesión a la mucosa vaginal, aumentando así el tiempo de permanencia del fármaco, alargando su acción microbicida, y por lo tanto, mejorando la protección de la mujer frente al VIH. La liberación del fármaco suele producirse principalmente por alguno de los tres mecanismos siguientes: fusión, dispersión o disolución [4].

Se han realizado estudios en ratones y macacos Rhesus en los que se ha visto que bacterias como las pertenecientes al género *Lactobacillus* presentes de forma natural en la vagina, si se modifican genéticamente para producir sustancias microbicidas vaginal y rectal, como el peróxido de hidrógeno y otras como la cianovirina-N (CV-N), proteína derivada originalmente de unas algas, son muy seguras y eficaces para inhibir al VIH. Aunque dicha inhibición no sea del todo completa, sí que se ha visto una reducción en la carga viral seis veces menor en hembras de macacos infectadas con VIH y tratadas con

estas cepas de *Lactobacillus jensenii*. A raíz de estos resultados, se han empezado a formular cápsulas de gel que contengan estos probióticos, capaces de adherirse fácilmente a la mucosa vaginal, colonizarla y producir altos niveles de CV-N. Además se ha comprobado que no afectan al balance normal de la microflora vaginal, aunque disminuya el pH de la misma así como mediadores inflamatorios, lo que podría ser muy positivo para el medio vaginal. Los experimentos in vitro revelaron que la cianovirina-N producida inhibió el VIH con tropismo CCR5. La concentración inhibitoria del 50% fue de 1nM, comparable a la de los antirretrovirales sistémicos [5].

No obstante, no siempre se adhiere con total eficacia a la mucosa y tampoco se sabe si son capaces de originar suficiente cianovirina-N in situ como para tener un efecto microbicida. Por este motivo, se ha llegado a plantear administrar la CV-N directamente, pero su elevado coste para formularlo en forma de gel por tener un tamaño de molécula grande, ha dificultado esta opción. Aún necesitamos años de investigación para que esta posible solución tan prometedora sea mejorada y totalmente eficaz [5].

Por otro lado, tenemos comprimidos vaginales producidos a partir de polímeros mucoadhesivos, capaces de adherirse a la mucosa durante un periodo de tiempo más largo y permitir una liberación sostenida de fármaco con el fin de alargar los efectos microbicidas y proteger al individuo durante más tiempo. Si no fuera por la problemática de encontrar un polímero o una mezcla de ellos que reúnan estas características, serían las formulaciones de elección, ya que a diferencia de otras formulaciones son de fácil manejo, estables a diferentes condiciones ambientales, económicas y fáciles de elaborar. Para tratar de solventar este problema se están haciendo estudios con diferentes tipos de materiales y mezcla de ellos, tales como polímeros semisintéticos como hidroxipropilmetilcelulosa, quitosano o goma de guar y polímeros sintéticos como Eudragit®. Se ha visto que comprimidos de Tenofovir fabricados con quitosano (CH), pueden ser útiles para la prevención de la transmisión sexual del VIH, ya que el CH aporta propiedades a los comprimidos de mucoadhesividad vaginal permitiendo una liberación del fármaco de forma sostenida sin toxicidad y con una moderada capacidad para hincharse, dotando a la formulación de comodidad a la hora de ser usado por el individuo. El quitosano se obtiene de la desacetilación de la quitina que se encuentra de forma natural en el exoesqueleto de los crustáceos. Además es biodegradable, biocompatibles, bioadhesivo, soluble en agua, y a pH ácido sus grupos hidroxilo y amino forman enlaces

de hidrógeno y se protonan, permitiendo la adhesión a superficies cargadas negativamente como la mucosa. También tenemos que no se degradan hasta que no han liberado todo el contenido de fármaco que se encontraba en su estructura. También en el mismo estudio, se vio el comportamiento de la hidroxipropilmetilcelulosa, obteniéndose resultados semejantes a los del CH. Seguramente en un futuro estos comprimidos de CH e HPMC sea una de las soluciones comerciales en la prevención del VIH [21].

Los comprimidos que hoy día se estudian contienen en su mayoría Tenofovir como fármaco, ya que no presenta toxicidad y está siendo eficaz como antiviral en ensayos con animales, y actualmente en ensayos clínicos en fase III con humanos [4,21]. En uno de los ensayos realizados se estudió el comportamiento de comprimidos bioadhesivos a base de poliacarbófilo en tejido bovino. También se han estudiado comprimidos formulados con almidón modificado-ácido poliacrílico [6].

### **Geles vaginales**

Para la formulación de geles vaginales se usan principalmente polímeros mucoadhesivos. Se han realizados numerosos estudios cuyos resultados anotaremos a continuación. En uno de ellos, se observó el tiempo de permanencia de un Replens gel (1-3% polycarbophil gel) en mujeres postmenopáusicas, que tuvieron una duración de 3-4 días en la cavidad genital. No obstante, estos resultados son contradictorios a otros obtenidos en un estudio *in vivo*, donde hubo falta de retención en 5 de cada 6 voluntarias.

Por otro lado, tenemos otros ensayos realizados con geles de poliacarbófilos, Crinone®, que proporcionaron una administración prolongada de fármaco. Así también, tenemos buenos resultados en estudios clínicos de Fase I realizados con tampón ácido o Acidform®, que formaron una capa bioadhesiva en la superficie del tracto genital; o los realizados con gel poliacrílico para aumentar la velocidad de absorción vaginal en ratas y conejos [6]. No obstante, se ha visto que las propiedades reológicas de geles poliacrílicos y derivados celulósicos, dependían principalmente del pH del diluyente usado (fluido vaginal o semen simulados), siendo 100 veces mayor la viscosidad en el caso de usar semen simulado respecto al de fluido vaginal. Por ello, podríamos llegar a la conclusión, que dependiendo del ambiente vaginal *in vivo* van a interactuar de una forma u otra, difiriendo así en la durabilidad del efecto terapéutico [7].

Además hay otros ensayos en los que se llegan a conclusiones diversas y conflictivas. Por una parte, en algunos de ellos, como son en los ensayos VOICE y FACTS 001 se ha

visto que el gel de tenofovir no se recomienda en la profilaxis contra el VIH. En cambio, en el ensayo CAPRISA 004, se vio que llegó a reducir la transmisión de la enfermedad hasta en un 40%. Todavía no se ha encontrado una explicación a estos resultados contradictorios, pero sí que se observó que tanto la adherencia como el tiempo de aplicación del gel en relación con el sexo parecen afectar a la eficacia.

Se hicieron estudios con geles que contenían maraviroc en su matriz, pero el tiempo de protección de los mismos era escaso y no se mantenía de forma constante. Por lo tanto, no eran eficaces en la prevención de la enfermedad.

Otro tipos de geles son los hidrogeles super absorbentes, cuya materia prima principalmente es la goma de guar (GG). Esta super absorción es debida a su elevada capacidad para absorber agua. Además, tarda mucho en disolverse lo que permite que se mantenga durante más tiempo la estructura polimérica del gel [21].

### **Anillos vaginales**

Los anillos vaginales en un principio se empezaron a desarrollar como anticonceptivos (NuvaRing®) ya que son fáciles y cómodos de colocar, indoloros, indetectables e inodoros y por ello preferibles por muchas mujeres. A raíz de este descubrimiento, se empezó a investigar como vía de administración de una única dosis o sistemas de liberación sostenida de microbicidas tales como maraviroc, tenofovir (TFV), disoproxil fumarato de tenofovir (TDF) y dapivirina. Los anillos están compuestos principalmente por polímeros termoplásticos o siliconas. Tras los resultados inconcluyentes obtenidos en los estudios de geles con TFV, se abrió la posibilidad de estudiarlo en anillos intravaginales debido al confort para la mujer y por compartir la alta eficacia biológica de los geles de tenofovir. Tras realizar estudios farmacocinéticos se ha visto que las concentraciones conseguidas en los anillos con TFV o TDF son igual de elevadas que las obtenidas con los geles y comprimidos. Se obtuvo una alta protección en los ensayos realizados con macacos expuestos al VIH vaginal [7].

Además, se observó una posible disminución de la eficacia de los geles vaginales de TFV en la prevención en personas no infectadas expuestas al virus con mutación K65R. Para comprobar esta posible hipótesis, se usó un modelo de macaco donde el TFV que se administró por gel vaginal daba protección contra el VIH con mutación K65R con resistencia a TFV. Tras estos resultados, se plantearon que otras formas de administración tópica, como son los anillos intravaginales, películas o comprimidos serían capaces de

proteger al individuo del virus tanto con resistencia TFV o el tipo salvaje, ya que las concentraciones de fármaco que proporcionan son mucho más elevadas a las que se dan cuando se administra el gel [7].

Por otra parte, se hicieron estudios preclínicos y clínicos con anillos vaginales con dapivirina (DPV), para investigar la seguridad y la farmacocinética de dichas formulaciones. ASPIRE es un estudio de fase III, que se está realizando actualmente para evaluar la eficacia de un anillo vaginal con DPV, llamado Ring-004. Está formulado con silicona catalizada con platino porque mejora la estabilidad [8]. Además, sí que redujo la transmisión del VIH en un 30 % en dos ensayos clínicos.

Los anillos de matriz de silicona cargados con dosis de 253, 481 y 971 mg de nonoxinol-9 producía una liberación de 2 mg o más durante 8 días, que es la cantidad mínima necesaria para prevenir la enfermedad. Además, las cantidades máximas que se liberaban no superaban los 6 mg, que es la cifra a partir de la cual puede ser un riesgo para el individuo ya que produce daño epitelial en el tejido vaginal y con ello aumentar el riesgo de contraer el VIH [9].

En el caso de los anillos de elastómero de silicona con maraviroc producen una liberación controlada a lo largo de 28 días de tratamiento, llegando incluso a alcanzar concentraciones vaginales mayores a la concentración inhibitoria 50 (CI50). Esto demostró que los anillos son más eficaces que los geles de maraviroc ya que mantienen un tiempo de protección óptimo.

En definitiva, los anillos vaginales son de las fórmulas farmacéuticas más prometedoras a largo plazo debido a las características ya citadas antes y a otras como su velocidad de liberación controlada, la capacidad para estabilizar e impedir la interacción entre moléculas activas, facilidad para proporcionar una dosificación exacta y facilidad para separar fármacos y otras moléculas incompatibles. Sin olvidar a los comprimidos de GC y HPMC. No obstante, también tiene algunos inconvenientes como es el coste elevado en comparación con otras formulaciones como los comprimidos, cápsulas o geles; y la dificultad que se da en los países del África Subsahariana para dispensarlos y enseñar a la población cómo deben usarlos y colocarlos.

## Alternativas a largo plazo

Para mejorar las deficiencias y desarrollar aún más las fórmulas farmacéuticas antes descritas, se está llevando a cabo varias vías de investigación.

Por un lado, relacionado con la materia prima a incorporar en las formulaciones tenemos los siguientes estudios:

- Producción de films o películas mucoadhesivas con propiedades muy aceptables farmacocinéticamente y por el individuo. Por una parte, presentan elevada flexibilidad, alta adhesión al epitelio vaginal, y una liberación prolongada y sostenida en el tiempo debido a su entramado polimérico que retiene al fármaco en su estructura. Por otra, son de pequeño grosor, lo que permite una indetectable presencia en la cavidad vaginal de la mujer, aportando comodidad a la hora del acto sexual y su vida cotidiana. Las materias primas principales con las que se fabrican estos films son: alcohol polivinílico, alginato de sodio, HPMC, sulfonato de poliestireno, entre otros.
- Se están haciendo estudios con polímeros de cambio de fase tales como los poloxámeros, que presentan una transición del estado sólido a gel en función del pH, iones específicos y temperatura, permitiendo así prolongar el tiempo de residencia de la formulación vaginal. Sin embargo, podrían interferir con las relaciones sexuales del paciente por lo que se podría descartar esta alternativa.
- Estudios con copolímero de injerto termoplástico para aumentar el tiempo de liberación de sustancias activas. Las más frecuentes con las que se ha realizado este estudio son nonoxinol-9, progestina, estrógenos, péptidos y proteínas. En nuestro caso interesaría estudiar el copolímero de injerto termoplástico con microbicida anti-VIH para ver si existe compatibilidad y se mantienen dichas ventajas antes descritas.
- Otros estudios, se realizaron con soluciones no acuosas del copolímero anterior en excipientes hidrófilos, ya que en un corto periodo de tiempo tras la aplicación, experimentan una gelificación *in situ*, proporcionando así: retención del principio activo gracias a la formación de un gel mucoadhesivo y con ello una mayor acción y más tiempo de protección del paciente frente a la enfermedad; cobertura cervical y vaginal gracias a la fluidez presentada ante la gelificación con lo que solucionaríamos el problema descrito en el primer estudio [6].

- Estudios con liposomas. Estos aunque proporcionan una liberación controlada del fármaco después de una administración vaginal, aún necesitan muchos más estudios, en concreto con microbicidas contra VIH [6].
- Si existiera una vacuna eficaz contra el VIH, podríamos plantearnos la siguiente alternativa: se ha propuesto la vía vaginal como prometedora en la inmunización frente a enfermedades por la inducción de respuesta de anticuerpos vaginales. Para ello se están estudiando sistemas vaginales mucoadhesivos gelificantes *in situ*, utilizando una combinación de polímeros de poloxámero y policarbófilo dependientes de la temperatura. En condiciones normales, se encuentra en estado fluido pero gelifica a 37°C, así la forma líquida disminuye la sensación extraña durante el parto y permite una administración más exacta en cantidad de antígeno y adyuvantes de la vacuna; y el gel evita una descarga sustancial de antígenos en el lugar de administración. En otro estudio, como forma de administración se han usado microesferas dispersadas de carboxivinilo, un polímero mucoadhesivo adecuado para ser usado como vehículo en la vacunación vaginal [7].

Éstas son unas de las alternativas más interesantes ya que superan las limitaciones de las formulaciones vaginales convencionales.

Por otro lado, tenemos modificación genética de las versiones naturales de inhibidores del CCR5 que actúan (como es el caso de los fármacos maraviroc y vicriviroc) bloqueando una molécula correceptora que el VIH necesita para entrar en las células CD4+.

El ligando natural del correceptor CCR5 (la sustancia que se une a él naturalmente) es la molécula de quimioquina RANTES, que actúa movilizand la actividad inmunológica celular en casos de heridas o infecciones. El equipo de Hartley generó varios análogos de RANTES distintos y descubrió que el denominado 5P12-RANTES podría ser producido a gran escala mediante métodos de fermentación. Actúa como un inhibidor del CCR5, pero no induce un descenso regulado de dicho correceptor ni provoca una activación inmunológica. En el modelo con macacos, al ser aplicado de forma tópica en soluciones salinas de concentración 1  $\mu$ M, protegió a cinco de cinco hembras de macacos de la infección vaginal por VIHS (un virus híbrido entre el VIH y la versión en primates de éste, el virus de la inmunodeficiencia simia [VIS]) [10], por lo que se podría añadir en alguna de las fórmulas farmacéuticas antes citadas.

## Ventajas e inconvenientes de las diferentes estrategias

A continuación, haremos una comparación de las diferentes estrategias en tecnología farmacéutica, según sus ventajas e inconvenientes desarrolladas hasta ahora:

ESTRATEGIAS CONVENCIONALES	
VENTAJAS	
COMPRIMIDOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se adhiere a la mucosa durante un periodo de tiempo más largo.</li> <li>- Permite una liberación sostenida de fármaco.</li> <li>- Alarga los efectos microbicidas y protege al individuo durante más tiempo</li> <li>- Estables, económicas y fácil de elaborar</li> </ul>
CÁPSULAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liberación prolongada</li> <li>- Elevada adhesión a la mucosa vaginal</li> <li>- Elevado tiempo de permanencia del fármaco, alargando su acción microbicida, y por lo tanto, mejorando la protección de la mujer frente al VIH</li> </ul>
GELES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los geles de poliacarbófilos, Crinone®, proporcionan una administración prolongada de fármaco</li> <li>- Acidform, formaron una capa bioadhesiva en la superficie del tracto genital; o los geles poliacrílico para aumentar la velocidad de absorción vaginal en ratas y conejos</li> </ul>
ANILLOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fáciles y cómodos de colocar</li> <li>- Indoloros</li> <li>- Indetectables</li> <li>- Liberación controlada, estabiliza e impide la interacción entre moléculas activas, dosificación exacta y facilidad para separar fármacos y otras moléculas incompatibles</li> <li>- Preferibles por muchas mujeres</li> <li>- Inodoro</li> <li>- Eficacia terapéutica</li> </ul>

ESTRATEGIAS CONVENCIONALES	
INCONVENIENTES	
COMPRIMIDOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dificultad para encontrar un polímero o una mezcla de ellos que reúnan estas características</li> </ul>
CÁPSULAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No siempre se adhiere con total eficacia a la mucosa</li> <li>- Las cápsulas probióticas quizás no originan suficiente cianovirina-N <i>in situ</i></li> </ul>
GELES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados contradictorios</li> <li>- Falta retención</li> <li>- Diferente reología en función del medio, lo que influye a la durabilidad del efecto terapéutico</li> </ul>
ANILLOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aún faltan años de investigación para asegurar su total eficacia y seguridad</li> <li>- Necesidad de enseñar a la población cómo se deben implantar y dificultad para hacerlo en el África Subsahariana.</li> </ul>

NUEVAS ESTRATEGIAS	
VENTAJAS	
FILMS O PELÍCULAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevada flexibilidad, alta adhesión al epitelio vaginal, y una liberación prolongada y sostenida en el tiempo</li> <li>- Su pequeño grosor permite una indetectable presencia en la cavidad vaginal de la mujer aportando comodidad a la hora del acto sexual y su vida cotidiana.</li> </ul>
INJERTO TERMOPLÁSTICO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumentan el tiempo de liberación de sustancias activas.</li> </ul>
COMPRIMIDOS POLOXÁMERO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolongan el tiempo de residencia de la formulación vaginal.</li> <li>- Retención del principio activo</li> <li>- Mayor acción y más tiempo de protección del paciente frente a la enfermedad</li> <li>- Cobertura cervical y vaginal gracias a la fluidez presentada ante la gelificación</li> </ul>
SOLUCIÓN LIPOSOMAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liberación controlada del fármaco después de una administración vaginal.</li> </ul>
SOLUCIÓN POLICARBÓFILOS Y POLOXAMEROS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La forma líquida permite una administración más exacta en cantidad de antígeno y adyuvantes de la vacuna</li> <li>- La forma gel evita una descarga sustancial de antígenos en el lugar de administración.</li> <li>- Fácil administración</li> <li>- A raíz de esto se han sacado unas microsferas que parecen ser prometedoras.</li> </ul>

NUEVAS ESTRATEGIAS	
INCONVENIENTES	
FILMS O PELÍCULAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aún faltan años de investigación para asegurar su total eficacia y seguridad</li> </ul>
INJERTO TERMOPLÁSTICO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se necesitan más estudios con respecto al VIH, para ver si existe compatibilidad con los fármacos y si se mantienen dichas ventajas.</li> </ul>



COMPRESIDOS POLOXÁMERO	- Interfieren con las relaciones sexuales por el cambio que sufren de sólido a gel según condiciones del medio -Necesitan más estudios.
SOLUCIÓN LIPOSOMAS	- Aún necesitan muchos más estudios, en concreto con microbicidas contra VIH.
SOLUCIÓN POLICARBÓFILOS Y POLOXAMEROS	-Necesitan mucho más estudios

## 6. CONCLUSIONES

La vía vaginal principalmente se ha usado para la administración de fármacos a nivel local, y en las últimas décadas a nivel sistémico. Esto ha permitido prevenir enfermedades de transmisión sexual como es el SIDA o el herpes vaginal. Teniendo en cuenta que se lleva años intentando concienciar a la población cómo se debe prevenir dicha enfermedad, mediante la información que se da en charlas de educación sexual, consejos para un uso correcto de preservativos, etc; vemos como cada año va aumentando de forma exponencial la tasa de infectados. Por ello, estos avances nos podrían permitir no solo congelar, sino incluso descender el número de primoinfecciones en países desarrollados, además de servir de ayuda a aquellas mujeres del tercer mundo tras agresiones sexuales para evitar adquirir la enfermedad.

No obstante, aún queda un largo y exhaustivo camino de investigación para encontrar formulaciones totalmente eficaces, seguras y eficientes en la prevención del VIH. En la tabla anteriormente descrita, vemos como entre todas las opciones citadas, los anillos vaginales serían los de elección por sus escasos inconvenientes y sus elevadas ventajas. Además, si consiguiéramos encontrar una vacuna eficaz podríamos optar por la opción de aplicarla vaginalmente mediante una solución formada por polaxómeros y policarbófilos, ya que también aportarían numerosas ventajas a la hora de prevenir la enfermedad, ser seguros, de fácil administración y disponibles para aquellas personas que viven en lugares subdesarrollados y con falta de recursos.

Por último, tenemos que señalar que existe una falta de directrices y regulaciones bien definidas para estos productos. Sería necesario desarrollar compendios oficiales acerca del control de la calidad y otros aspectos relacionados con el producto, ya que la FDA solo ha publicado directrices para anticonceptivos vaginales y antimicrobianos en el tratamiento de gonorrea, vaginosis bacteriana y candidiasis vulvovaginal.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Merino Muñoz D, Creagh Cerquera R, Martín Suarez I. La infección por el VIH: guía práctica [internet]. 2ª ed. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Sevilla. 2003 [consultado en abril del 2017]. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=jS5PsEIyNyIC&pg=PA129&dq=VIH&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjZ7b6eoojTAhUmKcAKHRVgCvAQ6AEIHDA#v=onepage&q=VIH&f=false>
2. Mayer K, Krakower D. Pre-exposure prophylaxis against HIV infection. This topic last updated [Internet]. 2017 [Citado en abril 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pre-exposure-prophylaxis-against-hiv-infection>
3. Courtney V F, Pharm D. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. This topic last updated [Internet]. 2017. [Citado en abril del 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
4. Xu Q. Development of a live topical microbicide for women. aidsmap [Internet]. 2008. [Citado en marzo del 2017]. Microbicides 2008 Conference. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/en/news/B304319F-D6CC-495E-B225-1365F8AA6DDD.asp>
5. Ramjee G, Doncel G, Mehendale S, Tolley E, Dickson K. Fully recombinant chemokine analogues provide complete protection in the macaque vaginal challenge model [Internet]. 2008 [marzo 2017]. Microbicides 2008 Conference, Delhi. Abstract AO21-286. 2008. Disponible en: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-6405-5-19>
6. McConville C, Friend R, Clark R, Malcolm K. Preformulation and development of a once-daily sustained-release tenofovir vaginal tablet containing a single excipient [Internet]. 2013 [citado en marzo del 2017]. J Pharm Sci; 102(6): 1859-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568749>
7. Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery [Internet]. 2000 [citado en abril del 2017]. Vol 3, No. disponible en : <http://hormonebalance.org/images/documents/Vermani%2000%20Vaginal%20Drug%20Delivery%20PSTT.pdf>
8. Fernández Romero J.A, Gilbb P, Réc V, Robbianid M, Paglinie G. Microbicides for preventing sexually transmitted infections: Current status and strategies for preclinical evaluation of new candidates [Internet]. 2014 [Citado en abril 2017]. Rev Argent Microbiol 46 (3), 256-268 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/25444135/>

9. Malcolm K, Woolfson D, Russell J, Andrews C. In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2003 [Citado en marzo 2017] 4;91(3):355-364. Disponible en: [http://pure.qub.ac.uk/portal/en/publications/in-vitro-release-of-nonoxynol9-from-silicone-matrix-intravaginal-rings\(7c1fd01b-de7d-4892-9fe0-0ff6e160c157\)/export.html](http://pure.qub.ac.uk/portal/en/publications/in-vitro-release-of-nonoxynol9-from-silicone-matrix-intravaginal-rings(7c1fd01b-de7d-4892-9fe0-0ff6e160c157)/export.html)
10. Vangelista, L. Expression of RANTES derivatives in Lactobacilli: a novel strategy for the development of vaginal microbicides [Internet]. 2008 [Citado en mayo 2017]. Microbicides 2008 Conference, Delhi. Abstract AO18-235. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/Vaginal-and-rectal-bacteria-may-have-a-big-influence-on-HIV-transmission-and-microbicide-efficacy/page/3093613/>
11. García- Rodríguez J.A.; J.J Picazo. 1998. Microbiología Médica; Microbiología Médica General. Harcourt Brace Publishers International División Iberoamericana. Madrid. Harcourt Brace de España, S.A
12. Gatell J.M, Clotet B, Podzamczar D, Miró J.M. Mallolas J [Internet]. Guía práctica del SIDA; Clínica, diagnóstico y tratamiento. Institut Clinic de Medicina i Dermatologia (ICMiD). 2011 [Citado en abril del 2017]. Hospital Clinic Universitari. Barcelona. Ed. Antares. Disponible en: <http://www.escofetzamora.com/html/cast/catalogo/doc/Guia%20Practica%20Sida%202013.pdf>[http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_PACIENTES\\_VIHSIDA.pdf](http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_PACIENTES_VIHSIDA.pdf)
13. Zevin A et al (presenter Xie I). Microbiome composition and function drives wound-healing impairment in the female genital tract. HIV Research for Prevention (HIVR4P) [Internet]. 2016 [citado en mayo 2017]. Conference, Chicago, abstract OA04.05. Disponible en: <http://www.physiciansweekly.com/hivr4p-bacteria-that-may-have-a-big-influence-on-hiv-transmission-and-microbicide-efficacy/>
14. Visión general de la infección por el VIH [Internet]. Última actualización el 10 jun 2017 [Citado en junio 2017] Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih/>
15. Tarinas Reyes A, Tápanes R.D, Pérez L.J. Terapia antiviral para VIH-SIDA [Internet]. 2000 [Citado en abril 2017]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol34\\_3\\_00/far08300.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol34_3_00/far08300.htm)
16. Del Río Chiriboga C. Tratamientos actuales de la infección por VIH-SIDA [Internet]. Disponible en: <http://www.aids-sida.org/actualzn.htm>
17. Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA. Última revisión en Marzo del 2017 [Citado en marzo 2017]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda>

18. WHO. VIH/SIDA [Internet]. Noviembre de 2016 [Citado en marzo 2017].  
Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
19. Tratamiento para la infección por el VIH: conceptos básicos [Internet]. Última revisión en febrero de 2017 [Citado en marzo 2017]. Disponible en:  
<https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/51/tratamiento-para-la-infeccion-por-el-vih--conceptos-basicos>
20. Notario-Pérez F, Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, Bedoya L.M, Veiga M.D, et al. Influence of Chitosan Swelling Behaviour on Controlled Release of Tenofovir from Mucoadhesive Vaginal Systems for Prevention of Sexual Transmission of HIV [Internet]. 2017 [citado en marzo 2017]. David Harding, Academic Editor and Hitoshi Sashiwa, Academic Editor. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230790>
21. El ciclo de vida del VIH [Internet]. Octubre 2016 [Citado en marzo 2017].  
Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih>
22. Vera García. Introducción a la microbiología [Internet]. Vol 2. EUNED. 1995 [Citado en marzo 2017]. Disponible en:  
[https://books.google.es/books?id=K\\_ETVnqnMZIC&printsec=frontcover&dq=microbiolog%C3%ADa&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjoxNCt167TAhULsxQKHUKM AX4Q6AEIWzAJ#v=onepage&q=microbiolog%C3%ADa&f=false](https://books.google.es/books?id=K_ETVnqnMZIC&printsec=frontcover&dq=microbiolog%C3%ADa&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjoxNCt167TAhULsxQKHUKM AX4Q6AEIWzAJ#v=onepage&q=microbiolog%C3%ADa&f=false)
23. Brichacek B, Lagenaur LA, Lee PP, Venzon D, Hamer DH. In vivo evaluation of safety and toxicity of a Lactobacillus jensenii producing modified cyanovirin-N in a rhesus macaque vaginal challenge model [Internet]. PLoS One 2013 [citado en abril 2017]; 8(11): e78817.
24. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women [internet]. N Engl J Med. 2015 [citado en marzo 2017]; 372(6): 509-18.
25. Celum C, Baeten J.M. Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: evolving evidence, Curr. Opin. Infect [internet]. Dis. 2012[citado en abril 2017]; 25(1): 51-7. Verman K, and Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. PSTT. 2000; 3(10): 359-364
26. Rademacher T, Sack M, Arcalis E, Stadlmann J, Balzer S, Altmann F et al. Recombinant antibody 2G12 produced in maize endosperm efficiently neutralizes HIV-1 and contains predominantly single-GlcNAc N-glycans. Plant Biotechnol J [Internet]. 2008[citado en marzo 2017]; 6(2): 189-201. 32.

27. Fernández Romero JA, Gilb PI, Ré V, Robbiani M, Paglini G. Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos [internet]. 2014[citado en marzo 2017]; 46(3):256-68. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-75412014000400013](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412014000400013)
28. Malcolm K, Woolfson D, Russell J, Andrews C. In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings, J. Control [internet]. 2003[citado en marzo 2017]; 91(3): 355-364.
29. Padian NS, Straten van der A, Ramjee G, Chipato T, Blanchard K, Shiboski S, et.al Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomized controlled trial. Lancet [Internet]. 2007[citado en abril 2017], 370: 251-261. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442038/>
30. Hartley O. Fully recombinant chemokine analogues provide complete protection in the macaque vaginal challenge model [Internet]. 2008[citado en abril 2017]. Microbicidas 2008. Abstract No. 286. Disponible en: Google académico.
31. Pavelic, Z. et al. Liposomes containing drugs for treatment of vaginal infections [Internet]. 1999 [Citado en abril 2017]. Eur. J. Pharm. Sci. 8, 345–351. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10425385>
32. Riley, T.C. et al. Vaginal delivery systems and their methods of preparation and use [Internet]. 1985 [Citado en marzo 2017]. US Patent 4 551 148. Disponible en : Google académico
33. Taneva E et al. Modulation of tenofovir (TFV) pharmacokinetics (PK) and antiviral activity by vaginal microbiota: implications for topical preexposure prophylaxis. HIV Research for Prevention (HIVR4P) [Internet]. 2016 [Citado en abril 2017]. Conference, Chicago, abstract OA04.02, 2016. Disponible en:  
<http://www.hivandhepatitis.com/hiv-aids/hiv-aids-topics/hiv-prevention/273,667-hiv-sexual-transmission-hiv-sexual-transmission/5884-hivr4p-2016-vaginal-and-rectal-bacteria-may-influence-hiv-transmission-and-microbicide-efficacy>
34. Zalenskaya IA et al. Use of injectable depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) downregulates vaginal epithelial wall barrier genes – similarly to mucosal inflammation. HIV Research for Prevention (HIVR4P) [Internet]. 2016 [Citado en mayo 2017]. Conference, Chicago, abstract OA04.04, 2016. Disponible en:  
<http://www.natap.org/2016/HIVR4P/HIVR4P.htm>

35. Ho D, Newmann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection [Internet]. 1995 [Citado en abril 2017]. *Nature* 1995; 373: 123. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7816094>
36. Spooner KM, Lane HC, Masur H. Terapia antirretroviral: guía de referencia de los principales ensayos clínicos en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. 1995 [citado en abril 2017]. *SIDA/ETS* 1995; 1(1): 4-10 (tomada de *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1145-51). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
37. Richmann DD. Resistance, drug failure, and disease progression [Internet]. 1994 [Citado en marzo 2017]. *AIDS Res Human Retroviruses* 1994; 10: 901-905. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.1994.10.901>
38. Johnson TJ, Gupta KM, Fabian J, Albright TH, Kiser PF. Segmented polyurethane intravaginal rings for the sustained combined delivery of antiretroviral agents dapivirine and tenofovir. *Eur J Pharm Sci.* 2010; 39(4): 203-12.
39. Smith JM, Srinivasan P, Teller RS, Lo Y, Dinh CT, Kiser PF et al. Tenofovir disoproxil fumarate intravaginal ring protects high-dose depot medroxyprogesterone acetate-treated macaques from multiple SHIV exposures. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 68(1): 1-5.
40. Washington N, Washington C, and Wilson C. G. Vaginal and intrauterine drug delivery. In N. Washington, C. Washington, and C. G. Wilson (eds.), *Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption*, Taylor and Francis, London. *AAPS PharmSciTech.* 2008 Jun; 9(2): 505–520.